

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: H06-502158

(43)Date of publication of application: 10.03.1994

(21)Application number: H03-517391

(22)Date of application: 16.10.1991

(54)Title: DNA GEL STABILIZED THERMAL WATER LIPOSOMES

(57)Abstract

Thermal water based composition characterized in that it contains thermal water liposomes stabilized in a desoxyribonucleic acid gel and process for its preparation.

特表平6-502158

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月10日

(51) Int. Cl. *

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 33/00

8314-4C

9/127

L 7329-4C

/ A 6 1 K 7/00

B 9164-4C

J 9164-4C

6345-4G

B 0 1 J 13/ 02

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-517391

(86) (22) 出願日 平成3年(1991)10月16日

(85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)4月16日

(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 1 / 0 0 8 0 5

(87) 国際公開番号 W O 9 2 / 0 6 6 6 6

(87) 国際公開日 平成4年(1992)4月30日

(31) 優先権主張番号 9 0 / 1 2 8 1 1

(32) 優先日 1990年10月17日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(81) 指定国 E P (A T, B E, C H, D E, D K, E S, F R, G B, G R, I T, L U, N L, S E), J P, U S

(71) 出願人 ビエール・ファール・コスメティーク
フランス、92100 プーローニュ、プラス・
アベル・ガンズ45(72) 発明者 ファール、ビエール
フランス、81100 カストレ、アヴニュー・
ダルビ1(72) 発明者 クッス、アンリ
フランス、81100 カストレ、シュマン・ド
ウ・ラスティノ、ラ・ファン・ドゥ・ラ・ノ
ビオ (番地なし)

(74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DNAゲル中に安定化された温泉水のリボソーム

(57) 【要約】

デオキシリボ核酸ゲル中に安定化された温泉水リボソームを含有することを特徴とする温泉水を主剤とする組成物とその製造方法。

理 究 の 過 程

1. ギオキシリボ糖ゲル中に固定化された遊離体のリボソームを含有することを特徴とする、遊離体を主剤とする組成物。
2. 使用したギオキシリボ糖が高純度に重合したものであることを特徴とする、請求の範囲第1項記載の組成物。
3. リボソームを構成する物質を、0.1～15%含有することを特徴とする、請求の範囲第1項または第2項記載の組成物。
4. 0.1～10%のDNAを含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物。
5. 炭素黒、より具体的にはフノニップ、BET6、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、ソルビチンから選ばれたものを、添加増強成分として含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の組成物。
6. ビタミンE、ビタミンC、ポリデナール、アージン酸、脂質バイロバ(glycolipids) エキスから選ばれた添加増強成分を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の組成物。
7. 使用した遊離体がより具体的にはフォトレ素またはアヴェン素であることを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の組成物。
8. 組成物が、0.1～3重量%の前記添加増強成分を含有することを特徴とする、請求の範囲第5項ないし第7項のいずれか1項に記載の組成物。
9. さらに、美容剤用、特に皮膚美容剤用に適した1種もしくは2種以上のジテルを含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の組成物。
10. 請求の範囲第1項ないし第9項のいずれか1項に記載のリボソームゲルを含有する組成物の製造方法であって、下記工程からなることを特徴とする方法。
 - (1) 高純度性遊離体と任意に増強成分の前記添加増強成分とから本質的になる組成物を有機溶媒、より具体的にはエタノール中で調製し、
 - (2) この組成物で、任意に遊離体の前記添加増強成分を含有していてもよい遊離体溶媒に、簡単に浸透しながら加え、

例 題 書

DNAゲル中に固定化された遊離体のリボソーム

本発明は、特に皮膚科学および美容学において有用な、DNAゲル中に固定化された遊離体のリボソームを含有する、遊離体を主剤とする組成物に関する。リボソームは1またはそれ以上の糖質二重層からなる微小体であり、中心に水相の空間を有し、多量な微小体の場合は2つの二重層間に水性の空間を有する。これらはリン脂質から構成され、安定性を増加させるためのステロールのようなステロール類が添加されることが多い。

リボソームはその大きさおよび形状から多量な微小体により分類される。

MUV (多量な微小体) : 直径100～5000 nm (複数の二重層)

LUV (大きい微小体) : 直径200～2000 nm (1つの二重層)

SUV (小さい微小体) : 直径20～80 nm (1つの二重層)

大量のリボソームを有する半体が定期的に調製された(部分分、部分的、部分的、リブレット(lipuredd))。PUISSEUX, DELATTRE J. - Les liposomes, Application thérapeutiques, Technique et Documentation, Lavocier Paris, 1985参照。

これらの微小体は、リボソームの膜と間に電気の膜を有する細胞と相互作用しうる。

皮膚科学や美容学はリボソームの適用に有望な分野である。皮膚に関する主要な研究はコルチコイドのリボソームに関する。コルチコイドのマイクロソベラ化は製薬の経皮的投与を導出し、局所一用量および全身に及ぼる副作用を低減するようである。MOULIERE R., LASCE J. - ヒトの皮膚におけるリボソーム化ヒドロコルチゾンの浸透能力, *Dermatologica* 174, 18-22, 1987参照。

その他の物質も導入されたが、研究は断片的で一掃化されない; EGD (上皮増殖因子) は癌の増殖を促進すると考えられる。スーパーオキシドスムーサは断片的に酸化作用を有すると考えられる。しかし、使用された調査物ではリボソーム微小体が速く壊滅的に溶解する前に破壊されることが多い。

- 3) 減圧下で乾燥させて、所望のリボソーム濃度の乾燥膜を得。
- 4) 上記乾燥膜中に簡単に浸透しながら自己DNAを導入する。

多くの人が、水性ゲルの形態でリボソーム小胞を安定化するためのゲル化剤の使用に満足している。使用された定常ゲル化剤にはゼラチン、カルボキシビニル重合体、メタクリル重合体、ポリビニルピロリドン重合体があり、最も詳しくはコラーゲンである。

現在用いられているゲル化剤で水性ゲル中のリボソームを安定化しても、調査物について40度で3か月以上の安定性は得られない。

本発明ではギオキシリボ糖ゲル中にリボソームを安定化することにより、この主な欠点を解決することができ、本発明によれば、DNAは通常よりも短縮の方法で高純度に重合したDNA (以後、HP DNAと称する) であり、これは市販されている。特に、500,000 \sim 1.5 $\times 10^6$ 、好ましくは800,000 \sim 1.2 $\times 10^6$ の分子重を有するDNAである。

本発明の組成物は原則には0.1～15%、より好ましくは0.5～5%のDNAを含有する。

本発明によれば、遊離体、より具体的にはアヴェン素(AVENES)またはフォトレ(CATRETS)水、をリボソーム中に入れる。アヴェン素は脂質、糖質、炭素、脂質の選別、火傷の処置に有用な増強効果をも有する。基礎研究もまたアヴェン素の増強を支持している。このように一点の研究により、アヴェン素がヒト皮膚癌の増殖消失を阻止する効果を実現することが示される。これはまた、皮膚の炎症に重要な役割を果たす多種細胞の増殖を阻止する。

リボソーム形態のゲル化フォトレ水は皮膚癌、より詳しくは乾癬、癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌の増強に重要である。

アヴェン水の組成は以下の通りである。

陰イオン	mg/l
HCO ₃ ⁻ (重炭酸イオン)	218.4
Cl ⁻ (塩素イオン)	5.9
SO ₄ ²⁻ (硫酸イオン)	12.4
NO ₃ ⁻ (硝酸イオン)	1.1
NO ₂ ⁻ (亜硝酸イオン)	<0.02
F ⁻ (フッ素イオン)	0.12
PO ₄ ³⁻ (リン酸イオン)	<0.1
Br ⁻ (臭素イオン)	<0.1
陽イオン	mg/l
Ca ²⁺ (カルシウムイオン)	10.8
Mg ²⁺ (マグネシウムイオン)	22.7
K ⁺ (カリウムイオン)	1.0
Na ⁺ (ナトリウムイオン)	4.8
Li ⁺ (リチウムイオン)	<0.1
Fe ²⁺ (鉄イオン)	<0.01
Mn ²⁺ (マンガンイオン)	<0.0005
Si ⁴⁺ (ストロンチウムイオン) ..	0.13

コトシ水の組成は以下の通りである。

陰イオン	mg/l
HCO ₃ ⁻ (重炭酸イオン)	25
ClO ₃ ⁻ (塩素イオン)	22.4
H ₂ SiO ₄ ²⁻ (ケイ酸イオン)	32.8
Cl ⁻ (塩素イオン)	45
SO ₄ ²⁻ (硫酸イオン)	31.5
NO ₃ ⁻ (硝酸イオン)	—
NO ₂ ⁻ (亜硝酸イオン)	—
PO ₄ ³⁻ (リン酸イオン)	—
F ⁻ (フッ素イオン)	2.2
HS ⁻ (硫化物イオン)	痕跡量
SiO ₃ ²⁻ (亜硫酸イオン)	痕跡量
SiO ₂ ²⁻ (チオ硫酸イオン)	5.6
陽イオン	mg/l
Ca ²⁺ (カルシウムイオン)	5
Mg ²⁺ (マグネシウムイオン)	0.12
Na ⁺ (ナトリウムイオン)	63.6
K ⁺ (カリウムイオン)	1.8
NH ₄ ⁺ (アンモニウムイオン)	—
Mn ²⁺ (マンガンイオン)	—
Al ³⁺ (アルミニウムイオン)	—
Zn ²⁺ (亜鉛イオン)	—
Cu ²⁺ (銅イオン)	—
Li ⁺ (リチウムイオン)	0.18

本発明によれば、自然、治療およびまたは美容上の効果のあるその他の飲料の成分と、質点および異物中に含まれる成分と可能なようにマイクロカプセル化する。

本発明の特定の例によれば、本組成物はさらに使用可能な有効成分をさらに含有していてもよい。このような適宜有効成分としては、

抗酸剤、より具体的にはフェニックス (Phenoxis)、EDTA、安息香酸、ドーミドラン安息香酸アル、ソルビン酸、

ビタミンE、ビタミンC等の付随するビタミン成分、または

カリウム (borage oil) オパール (argan oil) 等の油。

もちろん、これらの例示は制限を意味するものではない。

これらの追加有効成分は具体的に組成物の0～5%、特に0.1～3重量%の量で存在する。

本発明組成物は、有利にはリボソーム組成成分となる物質を0.1～10重量%、特に0.5～5重量%含有し、(例)ノリボソームに抽出された成分水の重量比は約1/3である。

1つの具体例においては、本発明で用いられるリボソームはフランス特許第2,534,375号により開示された多量リボソーム型のものである。この具体例では、リボソームは次のように製造される。

リボソーム

両極性脂質形成と、任意に親水性の非経口追加成分とから本質的になる脂質を有する組成物、より具体的にはエマルジョンと関係する。

次に、この組成物を水溶性の経口追加成分をさらに含有していてもよい組成物を凍結中に凍結しならぬ。

凍結下で凍結させて、所望濃度のリボソームの懸濁液を得る。

両極性脂質は脂質質、ホスホリノ脂質および特にリン脂質、例えばレシチン (卵、大豆等) 等であらばよい。

界面は、いかなる割合でも水和可能なアルコールが好ましく、とくにエタノールが好ましい。

両極性脂質の組成はさらに、コレステロール、ステアリルアミン、ホス

ファジン酸等のような、他の物理的性質 (稠度、固さ) 化学的性質を安定化させるように設計された親油性を有する物質を含有させてもよい。

凍結中の懸濁液は0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%である。

小さいリボソーム (特に100～1000Åを凍結するには、型1) に用いられる凍結の量か体積で、型2) の水の30～100%、例えば50%であるのが好ましい。

リボソームの調製

上記懸濁液へ、凍結中に凍結しならぬDNA (特にRF DNA) と任意に凍結液および糖類を添加する。

本発明によれば、凍結中に完全に安定な凍結液のリボソームを得ることができる。

本発明により得られるこれらの両極性、使用量範囲に、特に、両極性脂質を含有する場合は所望に使用でき、チューブまたはポンプによる機械的攪拌に安定したものであるか、またはその影響で壊滅するスプレッド組成物であらばよい。

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、限定のためではない。

実施例1：懸濁液を含有するアヴェン水のリボソームの5%水溶液の調製

原料：

1-1 両極性

— リン脂質 (サトウ油) セットアップ (SEPPIC)	100 g
— コレスチロールP	15 g
— 95% エタノール	2.5 リットル

2-1 凍結

— アヴェン水	5 リットル
— EDTA (二ナトリウム塩)	10 g

操作：

1-1 両極性の調製

エタノール2.5 g中に、室温でよく攪拌しながら、リン脂質100 g、コレステロール10 gおよびフェニックス10 gを加える。凍結と両極性脂質の生成が完全に完了するまで凍結を1/2時間続ける。

2-1 凍結の調製

アグレン水5ml中に懸拌しながらBでAニトロリウム10gを加える。

3-リボソームの調製

クレムリン(Cremil) 調製と懸動ポンプを使用して、水相中に有機相1を滴加ジェット状で導入する。

レイネリ(Rayneri) 装置を使用して新しく懸拌しながら、この添加を15分間行っている。有機相は懸拌コン（攪拌できる円筒器）の外側に導入すべきである。乳白色の相が生成する。

温度で2.7 ± 1 (メタノール+水) を調整させる。水相の温度は50°Cである。乳白色溶液4.8 mlが生成し、これをアグレン水5mlに調整して、2%の懸液を生成する溶液を作る。

高純度 3-HP DNA プルで処理された最良水のリボソーム懸液物の調製

上記の懸液2%を含有する乳白色溶液に、糖やかに懸拌しながら、HP DNA (ジャバロウ(JAVARECH) 社より市販) 100 gを少しずつ添加する。溶解を完全に促す。1時間懸拌すると、HP DNA 2%とリボソーム2%とを含有する6%調整された懸液物が得られる。

高純度 3-地方用

以下の表方向において、リボソーム中に被包された最良水の調（調整液）はリボソームを保持する懸液の量の3%程度である。

地方1:

懸液	2 %
HP DNA	2 %
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%
アグレン水を加えて	100
地方1:	
懸液	2 %
HP DNA	0.5%
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%

フェノニップ	0.5%
フロウラル水	1 %
最良水を加えて	100
地方2:	
懸液	0.1%
HP DNA	0.5%
ルリゲ油	1 %
フェノニップ	1 %
最良水を加えて	100

地方3:

懸液	10 %
HP DNA	5 %
ピタミンE	0.5
フェノニップ	1 %
最良水を加えて	100

高純度 3-調整液の検討

アグレン最良水のリボソームを2%含有する地方について安定性の検討を行った。

電子顕微鏡を使用して調整液を行った。この調整液量は、リソソームをサンプリングの2%溶液を用いてリボソームをカギティブ染色することにより得られる。

この検討の結果を次の表にまとめる。

アグレン水を加えて 100

地方2:

懸液	2 %
HP DNA	0.1%
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%
アグレン水を加えて	100

地方4:

懸液	0.5%
HP DNA	0.2%
p-ヒドロキシ安息香酸ブチル	0.2%
フロウラル水 (Floral water)	1 %
アグレン水を加えて	100

地方5:

懸液	2 %
HP DNA	0.5%
ソルビン酸	0.3%
コートレ水を加えて	100

地方6:

懸液	1 %
HP DNA	0.5%
ピタミンC	1 %
フェノニップ	0.5%
フロウラル水	1 %
コートレ水を加えて	100

地方7:

懸液	2 %
HP DNA	0.5%
グリコエクス (Glyco extract)	1 %

ゲル化剤	時間 (月)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ゼラチン (5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
p-HP-494 (0.5%) (Carbopol)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
p-HP-4910 (0.5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
p-Fluor-BV (0.5%) (Eudipert)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
p-Fluor-BV (0.5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
グリコエクス (2%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
コラーゲン (5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HP DNA (0.1%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HP DNA (0.5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HP DNA (2%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

→ 最良な安定性 (リボソーム300 × 30 nm)

→ リボソームの寸法が増大 (量の減少)

→ 短分相 (地方の不安定性)

写真顕微鏡では、リボソームはHP DNA溶液中でその形状と寸法が変化せずに真正に分散されていることが示され、最も好ましい形でリボソームの調へき安定性が確認される。

実験した他の実験からも、本調製による35%の調液によって、本製法による最良水のリボソームの製造中および製剤中において、リボソームの顕著な安定性を導くことができるという結論に達する。

0.5 ~ 2%のHP DNA濃度でリボソームを21ヶ月安定化することから導くことができ、従来のカーボポールおよび/またはコラーゲン型のゲル化剤ではリボソーム調の安定性は最大でも6ヶ月間維持されるだけである。

この安定性は、水性懸液中でHP DNA濃度の最適割合が得ることによって、リボソームの分散が可能となり、静置小瓶の漏れが防止されることにより説明される。

高純度 3-最良水および調整液

不明によるリボソーム形成の阻害のベクトル化(vectorization)により、予想外にも、この水の濃縮および細胞活性の能力を強化することができる。

得られた結果を次に示す。

1. ヒト好塩基菌の細胞死促進の阻止

ヒト好塩基菌の細胞死促進を次の手順に従って調査する。
 アルゲン-塩基菌からの細胞または培養液は、1% 塩基性ブドウ糖によりドナーの好塩基菌の受容体作製の後からの所定反応に感作された好塩基菌の細胞に感作された好塩基菌をアルゲン-塩基菌から得る場合には、1 g までの感作液の培養および細胞の多い濃度の分離による濃度変化を行うことが必要である。こうして得られた自由細胞は1500-3000個/cm²の好塩基菌を含有している。

得られた細胞を次いで細胞懸濁液に懸濁させた後、遠心分離する。次に、感作される試料をPPM 1540 (Flows Lake)中で培養する(培養率5%までの濃縮培養も7日)。最初の濃度は、グロセリウム塩化ナトリウムの場合、例えば10-3である。

この感作されるアルゲン-塩基菌群でのアグロノミのベクトル化を調製するために、純水と培養液とを一定量の細胞ベクトルと混合させておき、25℃で30分間インキュベーションする。このインキュベーション時間が経過した後、細胞懸濁液を同体濃度の試料溶液と混合する。同時に、試料を含有しない濃度の濃縮液も行う。

細胞-試料濃度を27℃で15分間インキュベーションした後、トルエン中で感作する。

その後、細胞死促進を受けなかった好塩基菌を、マラセ(Malasse)またはフューローゼン(Fuchs-Rosenthal) 法で計数する。

検査

次の表は、各種の呼吸アルゲン(pneumallergen)の存在下での15日の細胞死促進試験に対する最大細胞死促進率を示した結果を示す。15日の実験での平均細胞死促進率は、培養液での対照実験で57.1%、アグロノミで29.3%、固定化リボソームを使用して行った試験では4.1%であった(この結果は高度に有意、p < 0.01で

ある)。

培養液	アグロノミ	アグロノミ+リボソーム
57.1%	29.3%	4.1%

検査

リボソームによるアグロノミのベクトル化により、好塩基菌の細胞死促進の阻止効果の100%の増大が確認可能である。

2. 異位免疫療法

ヒトにおける免疫調節効果の増強を、ナトリウム塩化ナトリウム(SLS)により引き起こされる免疫調節のモデルを使用して検討した。

試験法: (a) 調製法

(a) アグロノミ

(c) アグロノミ (リボソーム, 1P DNA 濃度 5%)

感作される3種類の物質を、調製モデルとなる対照用のSLS 溶液と同じ濃度の溶液を調製するために、SLS の溶液として使用する。これらの溶液を対照溶液と一緒に、調製(negative) パッチ試験により24時間適用する。

皮膚刺激の強さの測定は、ドップラー-レーザー温度計測(Doppler Laser Temperature, DLT)による皮膚温度変化の測定を測定することにより行う。

感作(試験回数: 20%)

調製する物質 (a, b, c) を使用して0.75%の3種類のSLS 溶液を調製する。対照用のSLS 溶液は、b, c の濃度を、0.5%の濃度の濃縮液とランダムに混合してパッチを適用する。

次いで、調製濃度で24時間皮膚に適用する。結果を分析した後、調製濃度より高濃度を調製するように、測定開始後30分間皮膚を調製濃度に変更しておく。

皮膚温度変化の測定は各部分について10分間のLIV 測定記録をとることにより行うが、測定は皮膚刺激の強さを調べるようにパッチの適用時間と、上記のパッチをはずしてから30分後の2回行う。

結果は、LIV 感度下の面積によって表される。

国際調査報告

International Application No. PCT/JP 91/00005	
1. LABORATORY OF PRIMARY NERVE AND SENSORY RESEARCH, NAGATSUKI 21	
Address as indicated for International Publication (PCT) in the International Patent Classification (IPC) Class	
CIP 8	A61K1/00; A61K1/02; A61K1/04; A61K1/06; A61K1/08; A61K1/10; A61K1/12; A61K1/14; A61K1/16; A61K1/18; A61K1/20; A61K1/22; A61K1/24; A61K1/26; A61K1/28; A61K1/30; A61K1/32; A61K1/34; A61K1/36; A61K1/38; A61K1/40; A61K1/42; A61K1/44; A61K1/46; A61K1/48; A61K1/50; A61K1/52; A61K1/54; A61K1/56; A61K1/58; A61K1/60; A61K1/62; A61K1/64; A61K1/66; A61K1/68; A61K1/70; A61K1/72; A61K1/74; A61K1/76; A61K1/78; A61K1/80; A61K1/82; A61K1/84; A61K1/86; A61K1/88; A61K1/90; A61K1/92; A61K1/94; A61K1/96; A61K1/98; A61K2/00; A61K2/02; A61K2/04; A61K2/06; A61K2/08; A61K2/10; A61K2/12; A61K2/14; A61K2/16; A61K2/18; A61K2/20; A61K2/22; A61K2/24; A61K2/26; A61K2/28; A61K2/30; A61K2/32; A61K2/34; A61K2/36; A61K2/38; A61K2/40; A61K2/42; A61K2/44; A61K2/46; A61K2/48; A61K2/50; A61K2/52; A61K2/54; A61K2/56; A61K2/58; A61K2/60; A61K2/62; A61K2/64; A61K2/66; A61K2/68; A61K2/70; A61K2/72; A61K2/74; A61K2/76; A61K2/78; A61K2/80; A61K2/82; A61K2/84; A61K2/86; A61K2/88; A61K2/90; A61K2/92; A61K2/94; A61K2/96; A61K2/98; A61K3/00; A61K3/02; A61K3/04; A61K3/06; A61K3/08; A61K3/10; A61K3/12; A61K3/14; A61K3/16; A61K3/18; A61K3/20; A61K3/22; A61K3/24; A61K3/26; A61K3/28; A61K3/30; A61K3/32; A61K3/34; A61K3/36; A61K3/38; A61K3/40; A61K3/42; A61K3/44; A61K3/46; A61K3/48; A61K3/50; A61K3/52; A61K3/54; A61K3/56; A61K3/58; A61K3/60; A61K3/62; A61K3/64; A61K3/66; A61K3/68; A61K3/70; A61K3/72; A61K3/74; A61K3/76; A61K3/78; A61K3/80; A61K3/82; A61K3/84; A61K3/86; A61K3/88; A61K3/90; A61K3/92; A61K3/94; A61K3/96; A61K3/98; A61K4/00; A61K4/02; A61K4/04; A61K4/06; A61K4/08; A61K4/10; A61K4/12; A61K4/14; A61K4/16; A61K4/18; A61K4/20; A61K4/22; A61K4/24; A61K4/26; A61K4/28; A61K4/30; A61K4/32; A61K4/34; A61K4/36; A61K4/38; A61K4/40; A61K4/42; A61K4/44; A61K4/46; A61K4/48; A61K4/50; A61K4/52; A61K4/54; A61K4/56; A61K4/58; A61K4/60; A61K4/62; A61K4/64; A61K4/66; A61K4/68; A61K4/70; A61K4/72; A61K4/74; A61K4/76; A61K4/78; A61K4/80; A61K4/82; A61K4/84; A61K4/86; A61K4/88; A61K4/90; A61K4/92; A61K4/94; A61K4/96; A61K4/98; A61K5/00; A61K5/02; A61K5/04; A61K5/06; A61K5/08; A61K5/10; A61K5/12; A61K5/14; A61K5/16; A61K5/18; A61K5/20; A61K5/22; A61K5/24; A61K5/26; A61K5/28; A61K5/30; A61K5/32; A61K5/34; A61K5/36; A61K5/38; A61K5/40; A61K5/42; A61K5/44; A61K5/46; A61K5/48; A61K5/50; A61K5/52; A61K5/54; A61K5/56; A61K5/58; A61K5/60; A61K5/62; A61K5/64; A61K5/66; A61K5/68; A61K5/70; A61K5/72; A61K5/74; A61K5/76; A61K5/78; A61K5/80; A61K5/82; A61K5/84; A61K5/86; A61K5/88; A61K5/90; A61K5/92; A61K5/94; A61K5/96; A61K5/98; A61K6/00; A61K6/02; A61K6/04; A61K6/06; A61K6/08; A61K6/10; A61K6/12; A61K6/14; A61K6/16; A61K6/18; A61K6/20; A61K6/22; A61K6/24; A61K6/26; A61K6/28; A61K6/30; A61K6/32; A61K6/34; A61K6/36; A61K6/38; A61K6/40; A61K6/42; A61K6/44; A61K6/46; A61K6/48; A61K6/50; A61K6/52; A61K6/54; A61K6/56; A61K6/58; A61K6/60; A61K6/62; A61K6/64; A61K6/66; A61K6/68; A61K6/70; A61K6/72; A61K6/74; A61K6/76; A61K6/78; A61K6/80; A61K6/82; A61K6/84; A61K6/86; A61K6/88; A61K6/90; A61K6/92; A61K6/94; A61K6/96; A61K6/98; A61K7/00; A61K7/02; A61K7/04; A61K7/06; A61K7/08; A61K7/10; A61K7/12; A61K7/14; A61K7/16; A61K7/18; A61K7/20; A61K7/22; A61K7/24; A61K7/26; A61K7/28; A61K7/30; A61K7/32; A61K7/34; A61K7/36; A61K7/38; A61K7/40; A61K7/42; A61K7/44; A61K7/46; A61K7/48; A61K7/50; A61K7/52; A61K7/54; A61K7/56; A61K7/58; A61K7/60; A61K7/62; A61K7/64; A61K7/66; A61K7/68; A61K7/70; A61K7/72; A61K7/74; A61K7/76; A61K7/78; A61K7/80; A61K7/82; A61K7/84; A61K7/86; A61K7/88; A61K7/90; A61K7/92; A61K7/94; A61K7/96; A61K7/98; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/04; A61K8/06; A61K8/08; A61K8/10; A61K8/12; A61K8/14; A61K8/16; A61K8/18; A61K8/20; A61K8/22; A61K8/24; A61K8/26; A61K8/28; A61K8/30; A61K8/32; A61K8/34; A61K8/36; A61K8/38; A61K8/40; A61K8/42; A61K8/44; A61K8/46; A61K8/48; A61K8/50; A61K8/52; A61K8/54; A61K8/56; A61K8/58; A61K8/60; A61K8/62; A61K8/64; A61K8/66; A61K8/68; A61K8/70; A61K8/72; A61K8/74; A61K8/76; A61K8/78; A61K8/80; A61K8/82; A61K8/84; A61K8/86; A61K8/88; A61K8/90; A61K8/92; A61K8/94; A61K8/96; A61K8/98; A61K9/00; A61K9/02; A61K9/04; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/10; A61K9/12; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/18; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/24; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/32; A61K9/34; A61K9/36; A61K9/38; A61K9/40; A61K9/42; A61K9/44; A61K9/46; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K9/54; A61K9/56; A61K9/58; A61K9/60; A61K9/62; A61K9/64; A61K9/66; A61K9/68; A61K9/70; A61K9/72; A61K9/74; A61K9/76; A61K9/78; A61K9/80; A61K9/82; A61K9/84; A61K9/86; A61K9/88; A61K9/90; A61K9/92; A61K9/94; A61K9/96; A61K9/98; A61K10/00; A61K10/02; A61K10/04; A61K10/06; A61K10/08; A61K10/10; A61K10/12; A61K10/14; A61K10/16; A61K10/18; A61K10/20; A61K10/22; A61K10/24; A61K10/26; A61K10/28; A61K10/30; A61K10/32; A61K10/34; A61K10/36; A61K10/38; A61K10/40; A61K10/42; A61K10/44; A61K10/46; A61K10/48; A61K10/50; A61K10/52; A61K10/54; A61K10/56; A61K10/58; A61K10/60; A61K10/62; A61K10/64; A61K10/66; A61K10/68; A61K10/70; A61K10/72; A61K10/74; A61K10/76; A61K10/78; A61K10/80; A61K10/82; A61K10/84; A61K10/86; A61K10/88; A61K10/90; A61K10/92; A61K10/94; A61K10/96; A61K10/98; A61K11/00; A61K11/02; A61K11/04; A61K11/06; A61K11/08; A61K11/10; A61K11/12; A61K11/14; A61K11/16; A61K11/18; A61K11/20; A61K11/22; A61K11/24; A61K11/26; A61K11/28; A61K11/30; A61K11/32; A61K11/34; A61K11/36; A61K11/38; A61K11/40; A61K11/42; A61K11/44; A61K11/46; A61K11/48; A61K11/50; A61K11/52; A61K11/54; A61K11/56; A61K11/58; A61K11/60; A61K11/62; A61K11/64; A61K11/66; A61K11/68; A61K11/70; A61K11/72; A61K11/74; A61K11/76; A61K11/78; A61K11/80; A61K11/82; A61K11/84; A61K11/86; A61K11/88; A61K11/90; A61K11/92; A61K11/94; A61K11/96; A61K11/98; A61K12/00; A61K12/02; A61K12/04; A61K12/06; A61K12/08; A61K12/10; A61K12/12; A61K12/14; A61K12/16; A61K12/18; A61K12/20; A61K12/22; A61K12/24; A61K12/26; A61K12/28; A61K12/30; A61K12/32; A61K12/34; A61K12/36; A61K12/38; A61K12/40; A61K12/42; A61K12/44; A61K12/46; A61K12/48; A61K12/50; A61K12/52; A61K12/54; A61K12/56; A61K12/58; A61K12/60; A61K12/62; A61K12/64; A61K12/66; A61K12/68; A61K12/70; A61K12/72; A61K12/74; A61K12/76; A61K12/78; A61K12/80; A61K12/82; A61K12/84; A61K12/86; A61K12/88; A61K12/90; A61K12/92; A61K12/94; A61K12/96; A61K12/98; A61K13/00; A61K13/02; A61K13/04; A61K13/06; A61K13/08; A61K13/10; A61K13/12; A61K13/14; A61K13/16; A61K13/18; A61K13/20; A61K13/22; A61K13/24; A61K13/26; A61K13/28; A61K13/30; A61K13/32; A61K13/34; A61K13/36; A61K13/38; A61K13/40; A61K13/42; A61K13/44; A61K13/46; A61K13/48; A61K13/50; A61K13/52; A61K13/54; A61K13/56; A61K13/58; A61K13/60; A61K13/62; A61K13/64; A61K13/66; A61K13/68; A61K13/70; A61K13/72; A61K13/74; A61K13/76; A61K13/78; A61K13/80; A61K13/82; A61K13/84; A61K13/86; A61K13/88; A61K13/90; A61K13/92; A61K13/94; A61K13/96; A61K13/98; A61K14/00; A61K14/02; A61K14/04; A61K14/06; A61K14/08; A61K14/10; A61K14/12; A61K14/14; A61K14/16; A61K14/18; A61K14/20; A61K14/22; A61K14/24; A61K14/26; A61K14/28; A61K14/30; A61K14/32; A61K14/34; A61K14/36; A61K14/38; A61K14/40; A61K14/42; A61K14/44; A61K14/46; A61K14/48; A61K14/50; A61K14/52; A61K14/54; A61K14/56; A61K14/58; A61K14/60; A61K14/62; A61K14/64; A61K14/66; A61K14/68; A61K14/70; A61K14/72; A61K14/74; A61K14/76; A61K14/78; A61K14/80; A61K14/82; A61K14/84; A61K14/86; A61K14/88; A61K14/90; A61K14/92; A61K14/94; A61K14/96; A61K14/98; A61K15/00; A61K15/02; A61K15/04; A61K15/06; A61K15/08; A61K15/10; A61K15/12; A61K15/14; A61K15/16; A61K15/18; A61K15/20; A61K15/22; A61K15/24; A61K15/26; A61K15/28; A61K15/30; A61K15/32; A61K15/34; A61K15/36; A61K15/38; A61K15/40; A61K15/42; A61K15/44; A61K15/46; A61K15/48; A61K15/50; A61K15/52; A61K15/54; A61K15/56; A61K15/58; A61K15/60; A61K15/62; A61K15/64; A61K15/66; A61K15/68; A61K15/70; A61K15/72; A61K15/74; A61K15/76; A61K15/78; A61K15/80; A61K15/82; A61K15/84; A61K15/86; A61K15/88; A61K15/90; A61K15/92; A61K15/94; A61K15/96; A61K15/98; A61K16/00; A61K16/02; A61K16/04; A61K16/06; A61K16/08; A61K16/10; A61K16/12; A61K16/14; A61K16/16; A61K16/18; A61K16/20; A61K16/22; A61K16/24; A61K16/26; A61K16/28; A61K16/30; A61K16/32; A61K16/34; A61K16/36; A61K16/38; A61K16/40; A61K16/42; A61K16/44; A61K16/46; A61K16/48; A61K16/50; A61K16/52; A61K16/54; A61K16/56; A61K16/58; A61K16/60; A61K16/62; A61K16/64; A61K16/66; A61K16/68; A61K16/70; A61K16/72; A61K16/74; A61K16/76; A61K16/78; A61K16/80; A61K16/82; A61K16/84; A61K16/86; A61K16/88; A61K16/90; A61K16/92; A61K16/94; A61K16/96; A61K16/98; A61K17/00; A61K17/02; A61K17/04; A61K17/06; A61K17/08; A61K17/10; A61K17/12; A61K17/14; A61K17/16; A61K17/18; A61K17/20; A61K17/22; A61K17/24; A61K17/26; A61K17/28; A61K17/30; A61K17/32; A61K17/34; A61K17/36; A61K17/38; A61K17/40; A61K17/42; A61K17/44; A61K17/46; A61K17/48; A61K17/50; A61K17/52; A61K17/54; A61K17/56; A61K17/58; A61K17/60; A61K17/62; A61K17/64; A61K17/66; A61K17/68; A61K17/70; A61K17/72; A61K17/74; A61K17/76; A61K17/78; A61K17/80; A61K17/82; A61K17/84; A61K17/86; A61K17/88; A61K17/90; A61K17/92; A61K17/94; A61K17/96; A61K17/98; A61K18/00; A61K18/02; A61K18/04; A61K18/06; A61K18/08; A61K18/10; A61K18/12; A61K18/14; A61K18/16; A61K18/18; A61K18/20; A61K18/22; A61K18/24; A61K18/26; A61K18/28; A61K18/30; A61K18/32; A61K18/34; A61K18/36; A61K18/38; A61K18/40; A61K18/42; A61K18/44; A61K18/46; A61K18/48; A61K18/50; A61K18/52; A61K18/54; A61K18/56; A61K18/58; A61K18/60; A61K18/62; A61K18/64; A61K18/66; A61K18/68; A61K18/70; A61K18/72; A61K18/74; A61K18/76; A61K18/78; A61K18/80; A61K18/82; A61K18/84; A61K18/86; A61K18/88; A61K18/90; A61K18/92; A61K18/94; A61K18/96; A61K18/98; A61K19/00; A61K19/02; A61K19/04; A61K19/06; A61K19/08; A61K19/10; A61K19/12; A61K19/14; A61K19/16; A61K19/18; A61K19/20; A61K19/22; A61K19/24; A61K19/26; A61K19/28; A61K19/30; A61K19/32; A61K19/34; A61K19/36; A61K19/38; A61K19/40; A61K19/42; A61K19/44; A61K19/46; A61K19/48; A61K19/50; A61K19/52; A61K19/54; A61K19/56; A61K19/58; A61K19/60; A61K19/62; A61K19/64; A61K19/66; A61K19/68; A61K19/70; A61K19/72; A61K19/74; A61K19/76; A61K19/78; A61K19/80; A61K19/82; A61K19/84; A61K19/86; A61K19/88; A61K19/90; A61K19/92; A61K19/94; A61K19/96; A61K19/98; A61K20/00; A61K20/02; A61K20/04; A61K20/06; A61K20/08; A61K20/10; A61K20/12; A61K20/14; A61K20/16; A61K20/18; A61K20/20; A61K20/22; A61K20/24; A61K20/26; A61K20/28; A61K20/30; A61K20/32; A61K20/34; A61K20/36; A61K20/38; A61K20/40; A61K20/42; A61K20/44; A61K20/46; A61K20/48; A61K20/50; A61K20/52; A61K20/54; A61K20/56; A61K20/58; A61K20/60; A61K20/62; A61K20/64; A61K20/66; A61K20/68; A61K20/70; A61K20/72; A61K20/74; A61K20/76; A61K20/78; A61K20/80; A61K20/82; A61K20/84; A61K20/86; A61K20/88; A61K20/90; A61K20/92; A61K20/94; A61K20/96; A61K20/98; A61K21/00; A61K21/02; A61K21/04; A61K21/06; A61K21/08; A61K21/10; A61K21/12; A61K21/14; A61K21/16; A61K21/18; A61K21/20; A61K21/22; A61K21/24; A61K21/26; A61K21/28; A61K21/30; A61K21/32; A61K21/34; A61K21/36; A61K21/38; A61K21/40; A61K21/42; A61K21/44; A61K21/46; A61K21/48; A61K21/50; A61K21/52; A61K21/54; A61K21/56; A61K21/58; A61K21/60; A61K21/62; A61K21/64; A61K21/66; A61K21/68; A61K21/70; A61K21/72; A61K21/74; A61K21/76; A61K21/78; A61K21/80; A61K21/82; A61K21/84; A61K21/86; A61K21/88; A61K21/90; A61K21/92; A61K21/94; A61K21/96; A61K21/98; A61K22/00; A61K22/02; A61K22/04; A61K22/06; A61K22/08; A61K22/10; A61K22/12; A61K22/14; A61K22/16; A61K22/18; A61K22/20; A61K22/22; A61K

